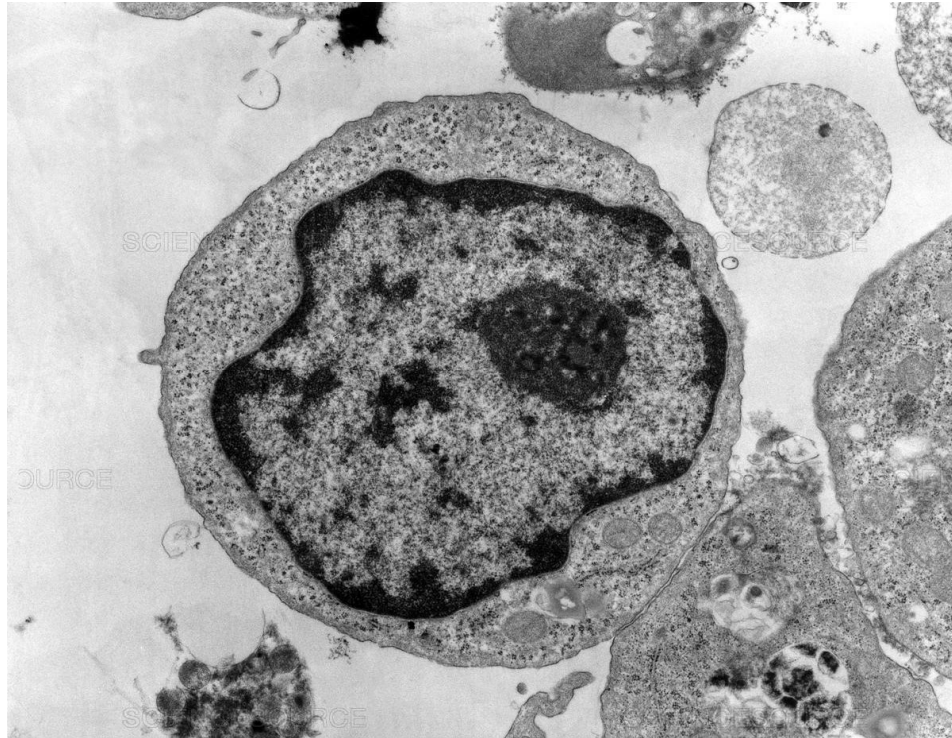




Introduction - La réponse adaptative à médiation cellulaire



Observation d'un lymphocyte T au microscope électronique à transmission.

AVERTISSEMENT : Il est inutile de tout recopier, car un bilan vous sera fourni à la fin de l'activité. En revanche, il est opportun de prendre des notes au fur et à mesure pour faciliter votre apprentissage des notions.

Les **anticorps** permettent de neutraliser les **antigènes circulant** librement dans l'organisme, comme ceux portés par les virus. Ils peuvent ainsi empêcher les virus d'infecter une cellule.

Cependant, les cellules déjà infectées ne peuvent pas être neutralisées et phagocytées en raison de leur taille.

Ce sont d'autres cellules de l'immunité adaptative qui entrent en action : les **lymphocytes T cytotoxiques**. On parle de **réponse adaptative cellulaire**.

Problématique

Comment la réponse adaptative cellulaire agit-elle, et comment est-elle mise en place, lors d'une infection virale ?

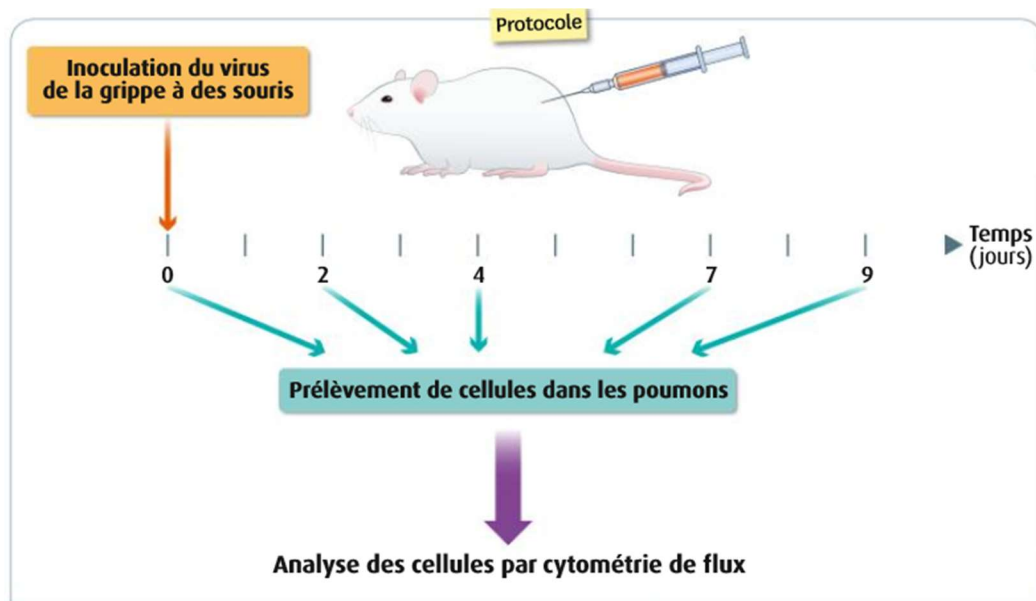
1) Mise en évidence des lymphocytes T CD8 lors d'une infection grippale

Consigne : A partir de l'exploitation du document ci-dessous, montrer qu'une autre population de lymphocytes spécifiques d'un antigène, les lymphocytes T CD8, apparaissent suite à une infection par le virus de la grippe.

Document - Analyse par cytométrie de flux d'une population de lymphocytes T CD8 reconnaissant un marqueur antigénique de virus de grippe.

La **cytométrie de flux** est une technique permettant de trier, à l'aide d'un laser, des cellules selon certaines de leurs caractéristiques. En utilisant des marqueurs fluorescents, on peut ainsi trier les cellules selon les molécules qu'elles portent à leur surface.

On réalise un protocole expérimental sur des souris. Après une **inoculation du virus de la grippe par injection** au jour 0, on **prélève quelques cellules dans les poumons de la souris** puis on analyse les cellules prélevées par cytométrie de flux, à différents jours d'intervalle (au jour 0, au jour 7 et au jour 9).



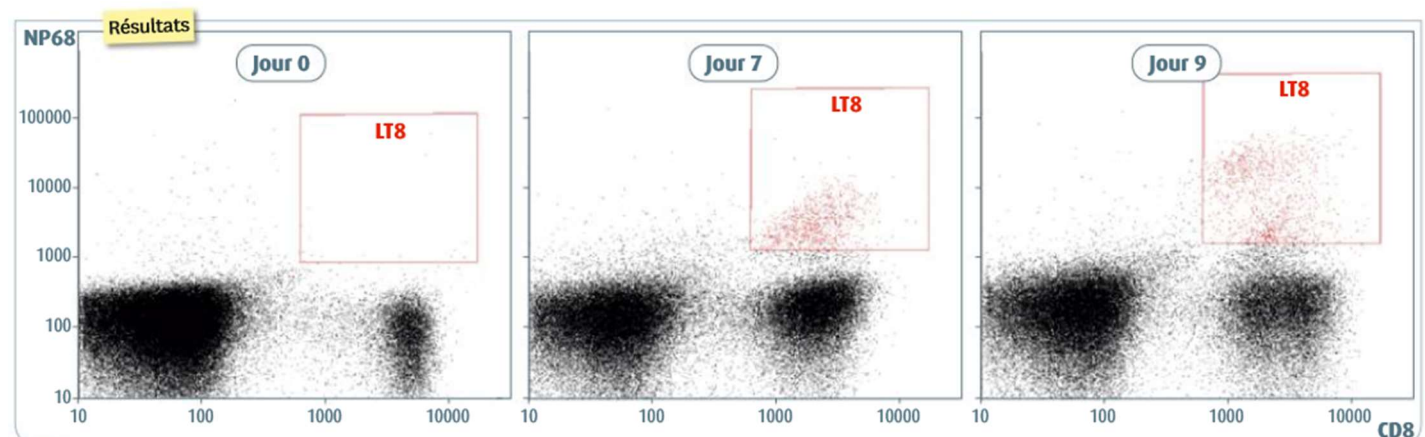
On cherche ici à détecter les lymphocytes appelés T CD8, c'est-à-dire porteurs :

- d'un **marqueur de différenciation** (Cluster of Differentiation) appelé **CD8** au niveau de leur membrane ;
- d'un **récepteur T** spécifique à un antigène NP68 porté par le virus de la grippe.

Sur les graphiques présentant les résultats ci-dessous, chaque point correspond à une cellule.

- Plus un point est haut, et plus il porte de récepteur T spécifique du virus de la grippe.
- Plus un point est à droite, et plus il porte de marqueurs CD8.

Attention, les échelles sont logarithmiques !

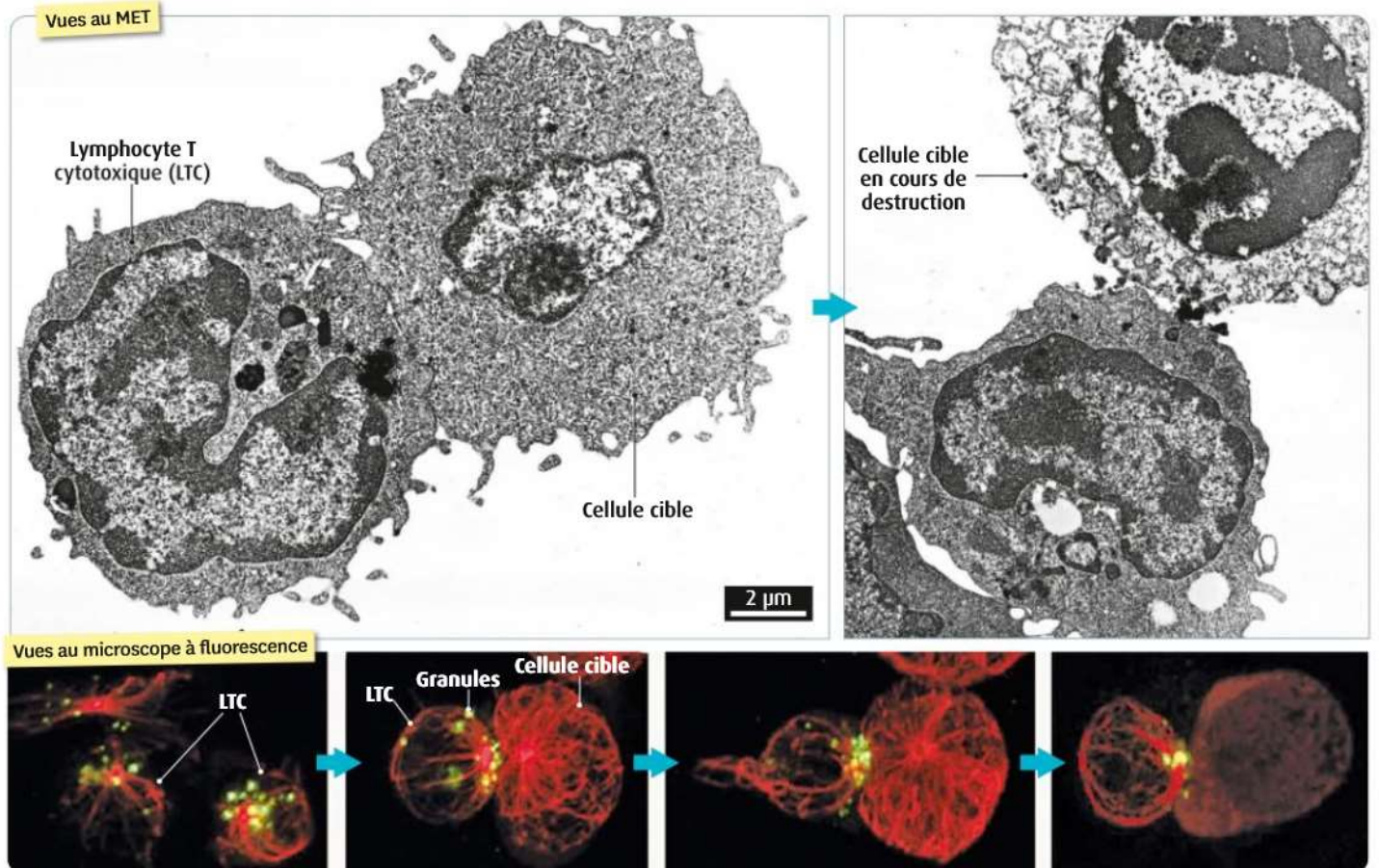


2) La réaction des lymphocytes T cytotoxiques face aux cellules infectées

Après sélection, prolifération et différenciation clonale, les **lymphocytes T CD8** deviennent des **lymphocytes T cytotoxiques**, capables de réagir face aux cellules infectées.

Consigne : A partir d'une exploitation rigoureuse du document ci-dessous, expliquer comment les lymphocytes T cytotoxiques réagissent contre les cellules infectées par des virus.

Document - Les étapes des interactions entre un lymphocyte T cytotoxique et une cellule infectée. Les lymphocytes T cytotoxiques contiennent des granules (marqués par un colorant fluorescent vert dans les images du bas) qui contiennent des protéines (les perforines) pouvant s'insérer dans la membrane plasmique de la cellule infectée et former un pore, ainsi que des enzymes capables de digérer les protéines de la cellule cible.



Pour accéder à une vidéo illustrant la destruction d'une cellule (ici cancéreuse et non infectée) par des LTC, ouvrir ou copier cet URL dans un nouvel onglet :

<https://www.youtube.com/watch?v=xvtVOXUCNEU>

3) La reconnaissance spécifique des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques

Comme les autres acteurs du système immunitaire, les lymphocytes T cytotoxiques agissent en 2 temps : avant de pouvoir réagir en éliminant une cellule infectée, ils doivent d'abord la reconnaître.

Consigne : A partir d'une exploitation rigoureuse des documents ci-dessous, montrer que chaque lymphocyte T cytotoxique est capable de reconnaître **spécifiquement** un antigène porté par une cellule infectée **provenant du même organisme**.

Document 1 - Étude des conditions de lyse des cellules infectées.

Des cellules de peau de souris sont cultivées in vitro. Certaines sont saines, alors que d'autres ont été infectées par un virus A ou un virus B.

Par ailleurs, des lymphocytes T cytotoxiques (LTC) ont été prélevés sur d'autres souris. Certaines sont saines, alors que d'autres sont infectées par le virus A ou le virus B.

Ces LTC sont ensuite rajoutés dans les différentes cultures de cellules de peau, et le devenir des cellules dermiques est observé (un + signifie une destruction des cellules de peau par les LTC, un - signifie l'absence de destruction des cellules de peau par les LTC).

Provenance des cellules de peau \ Provenance des LTC		Souris saines	Souris infectées par le virus A	Souris infectées par le virus B
		Souris saines	-	-
Souris infectées par le virus A	-	+	-	
Souris infectées par le virus B	-	-	+	

Document 2 - Expérience de marquage isotopique au ⁵¹Cr.

On infecte des souris de même souche A par un virus non mortel, le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV). Ce virus parasite les cellules nerveuses (cellules cibles).

Quelques jours plus tard, on isole, à partir des cellules de la rate (organe lymphoïde) de souris, des lymphocytes T spécifiques de ce virus. Ils sont incubés avec des cellules nerveuses de souris de souches différentes A et B infectées soit par le LCMV, soit par le virus de la grippe (*Influenza*).

Les cellules cibles sont, au préalable, cultivées dans un milieu contenant du chrome 51 (⁵¹Cr) de telle sorte qu'il s'accumule dans les cellules et y reste emprisonné. Si celles-ci sont détruites, le chrome est libéré dans le milieu de culture.

On suit la libération de ⁵¹Cr dans le milieu (un + signifie une libération de chrome 51 dans le milieu, un - signifie l'absence de libération de chrome 51 dans le milieu).

Provenance des cellules nerveuses \ Provenance des LTC		Souris A			Souris B		
		Souris A non infectée	Souris A infectée par le virus <i>Influenza</i>	Souris A infectée par le LCMV	Souris B non infectée	Souris B infectée par le virus <i>Influenza</i>	Souris B infectée par le LCMV
Souris A		-	-	+	-	-	-

Bilan – La reconnaissance spécifique des cellules infectées par les LT cytotoxiques (à lire)

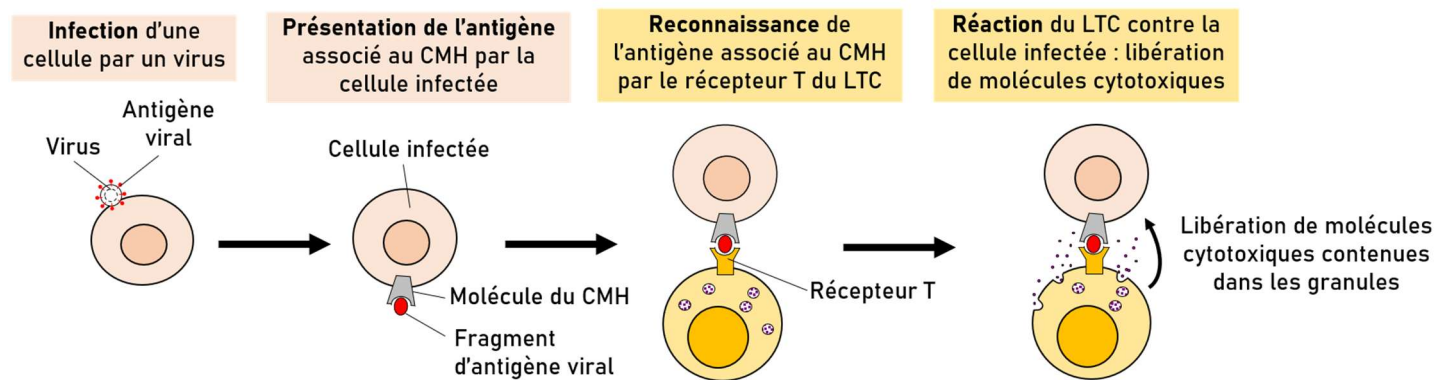
Lorsqu'une cellule est infectée par un virus, des **fragments d'antigènes viraux** sont présentés à la surface de la cellule infectée. Ces fragments d'antigènes sont associés à des molécules portées par toutes les cellules de l'organisme, les **molécules du CMH** (Complexe Majeur d'Histocompatibilité).

Cette association entre les antigènes du virus et les molécules du CMH est reconnue par une protéine appelée **récepteur T**, exprimée sur la membrane plasmique des lymphocytes T cytotoxiques.

Chaque lymphocyte T cytotoxique n'exprime qu'un seul type de récepteur T.

Certaines régions de ce récepteur sont très variables d'un lymphocyte à l'autre. Les récepteurs T sont ainsi des molécules très spécifiques : **chaque récepteur T exprimé par un lymphocyte T cytotoxique reconnaît un antigène donné (associé aux molécules du CMH) et un seul.**

La fixation du récepteur T sur un antigène viral associé aux molécules du CMH à la surface d'une cellule infectée entraîne la **libération des molécules cytotoxiques contenues dans les granules du lymphocyte**. Ces molécules provoquent la destruction (ou lyse) de la cellule infectée.



Pour accéder à une vidéo illustrant la destruction d'une cellule (ici cancéreuse et non infectée) par des LTC, ouvrir ou copier cet URL dans un nouvel onglet :

<https://www.youtube.com/watch?v=xvtVOXUCNEU>

Visualisation de l'interaction entre récepteur T et fragment antigénique associé au CMH sur Libmol

Sur le **logiciel Libmol**, il est possible de visualiser un modèle de l'interaction entre le récepteur T d'un lymphocyte T cytotoxique et un fragment d'un antigène du virus de la grippe, associé au CMH.

Afin de remplacer le TP prévu, je vous propose de réaliser cette manipulation très simple chez vous, afin de (1) vous entraîner à utiliser ce logiciel en vue des ECE, et (2) mieux comprendre l'interaction récepteur T/antigène/CMH.

Étapes de résolution :

1) Ouvrir le logiciel Libmol (disponible en ligne sans téléchargement).

Pour accéder à Libmol, ouvrir ou recopier l'URL ci-contre dans un nouvel onglet : <https://libmol.org/>

2) Dans la barre de recherche dans la librairie de molécules, **saisir** le code "1BD2" ou "Complexe récepteur T - peptide viral - HLA classe I", puis **cliquer** sur le nom du modèle correspondant.

Patienter, le modèle peut être un peu long à charger.

3) Dans l'onglet "Commandes", **colorer la molécule par chaînes**. Parcourir en les survolant avec la souris les légendes des chaînes, qui s'affichent en bas sous l'image.

En survolant le nom des chaînes en légendes, repérez les chaînes A et B formant le CMH, et la chaîne C constituant le fragment d'antigène viral. Les chaînes D et E correspondent aux 2 chaînes du récepteur T porté par les lymphocytes T cytotoxiques.

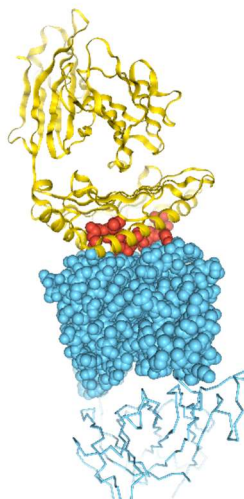
4) Dans l'onglet "Séquences", **désélectionner** les chaînes en cliquant sur "Aucun" en bas de l'onglet. **Sélectionner** ensuite les 2 chaînes du CMH (A et B) et **les représenter en jaune et en rubans** (onglet "Commandes").

Dans l'onglet "Séquences", **sélectionner** le fragment d'antigène du virus de la grippe (chaîne C) et le **représenter en sphères rouges**.

Dans l'onglet "Séquences", **sélectionner** les représenter en bleu et en squelette (onglet "Commandes").

5) Dans l'onglet "Interactions", **choisir** "entre chaînes" et faire apparaître les interactions entre la chaîne D (TCR) et la chaîne C (antigène). Cliquer sur "créer une nouvelle représentation" et observer les contacts étroits (pont d'union) entre le TCR et l'antigène.

6) Dans l'onglet "Séquences", **représenter** sous forme de **sphères bleues** les parties variables des 2 chaînes du TCR (acides aminés 1 à 115 des chaînes D et E). Vous devriez obtenir cette représentation.

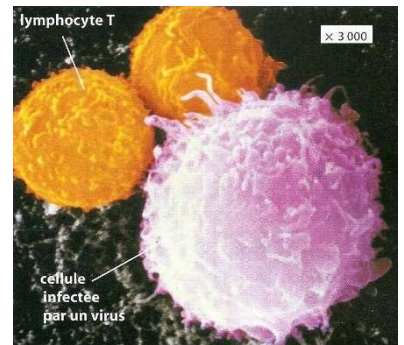


7) Insérer et annoter l'image obtenue dans un document texte, puis déposez-la dans mon Casier sur l'ENT.

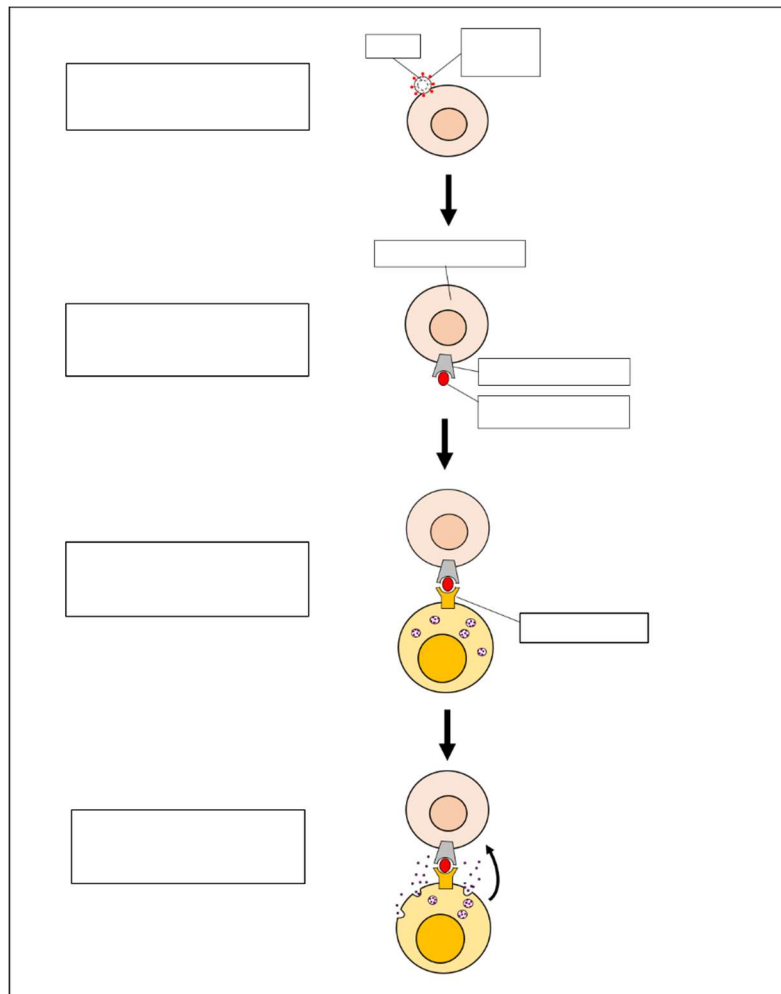
4) Bilan - La réponse adaptative à médiation cellulaire

Consigne : Remplacez dans l'ordre chronologique les étapes d'une réponse adaptative à médiation cellulaire.

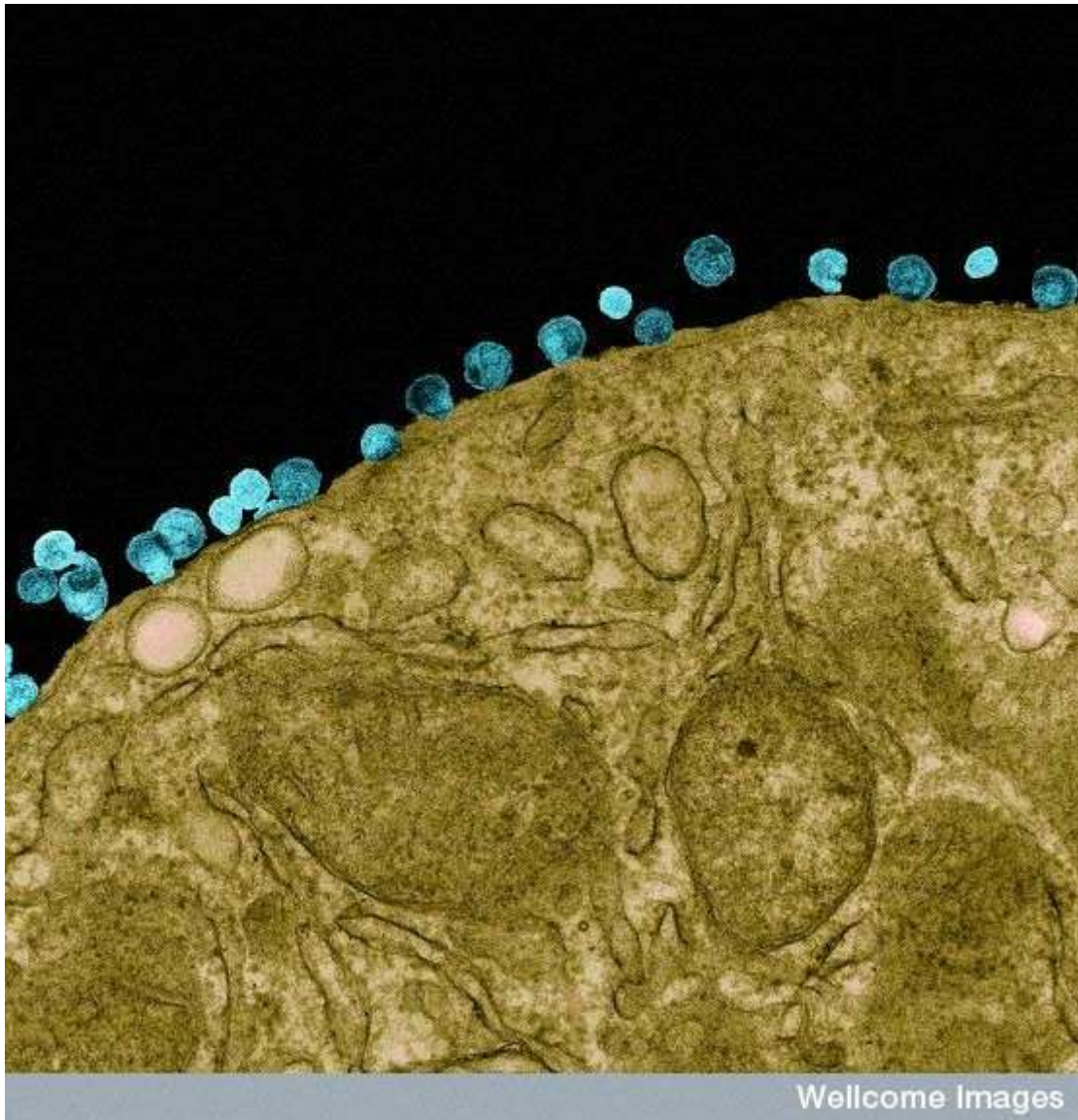
- Lyse (destruction) de la cellule infectée
- Infection d'une cellule par un virus
- Libération de molécules cytotoxiques contenues dans les granules d'un LTC
- Reconnaissance du complexe CMH+Antigène par le récepteur T d'un LTC
- Présentation d'un fragment d'antigène viral associé au CMH à la surface de la cellule infectée



Consigne : Remplacez chaque légende à sa place sur le schéma-bilan ci-dessous.



- Infection d'une cellule par un virus
- Virus
- Cellule infectée
- Molécule du CMH
- Fragment d'antigène viral
- Antigène viral
- Présentation d'un fragment antigénique associé au CMH par la cellule infectée
- Récepteur T
- Libération de molécules cytotoxiques contenues dans les granules du LTC
- Reconnaissance de l'antigène associé au CMH par le récepteur T d'un LTC



Bourgeonnement de particules virales du VIH à la surface de lymphocytes T CD4.

Les mécanismes de l'immunité adaptative mettent en jeu des acteurs spécifiques :

- Les **anticorps** circulant, produit par les **plasmocytes**, permettent de neutraliser et de faciliter l'élimination des agents infectieux libres. C'est la **réponse adaptative humorale** ;
- Les **lymphocytes T cytotoxiques (LTC)**, issus de la différenciation des **lymphocytes T CD8**, permettent d'éliminer les cellules de l'organisme infectées. C'est la **réponse adaptative cellulaire** ;

Cette réponse est coordonnée par d'autres lymphocytes T, les **lymphocytes T auxiliaires (LTA)**, issus de la différenciation des **lymphocytes T CD4**. Ils sont porteurs d'un récepteur T comme les LTC, mais ils portent des marqueurs de surface CD4 au lieu des CD8.

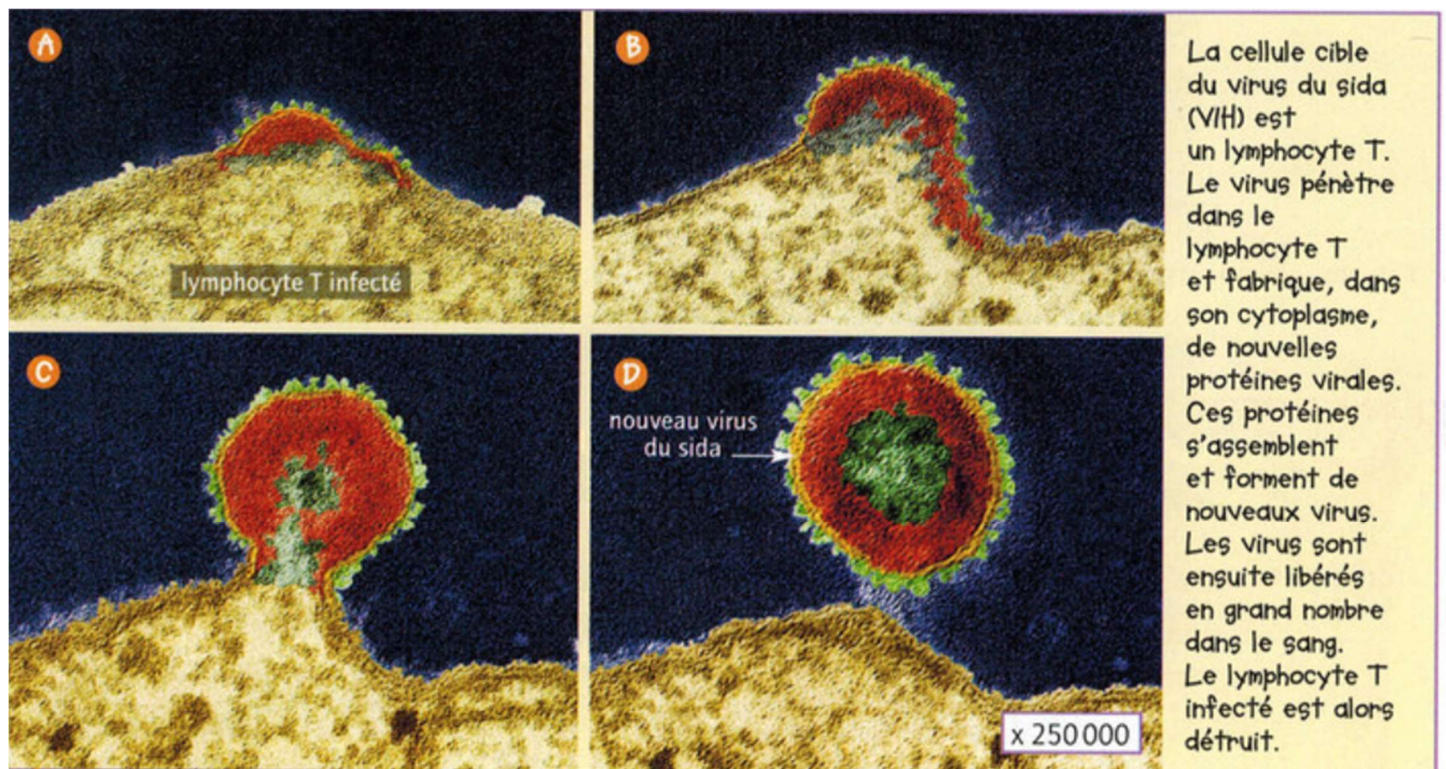
Problématiques :

Comment les lymphocytes T auxiliaires, issus de la différenciation des lymphocytes T CD4, coordonnent-ils les autres lymphocytes lors d'une infection virale ?

6) Mise en évidence du rôle des lymphocytes T auxiliaires dans la réponse adaptative

Consigne : A partir d'une exploitation rigoureuse des documents ci-dessous, montrer que les lymphocytes T auxiliaires (LTa) sont indispensables au déroulement de la réponse adaptative.

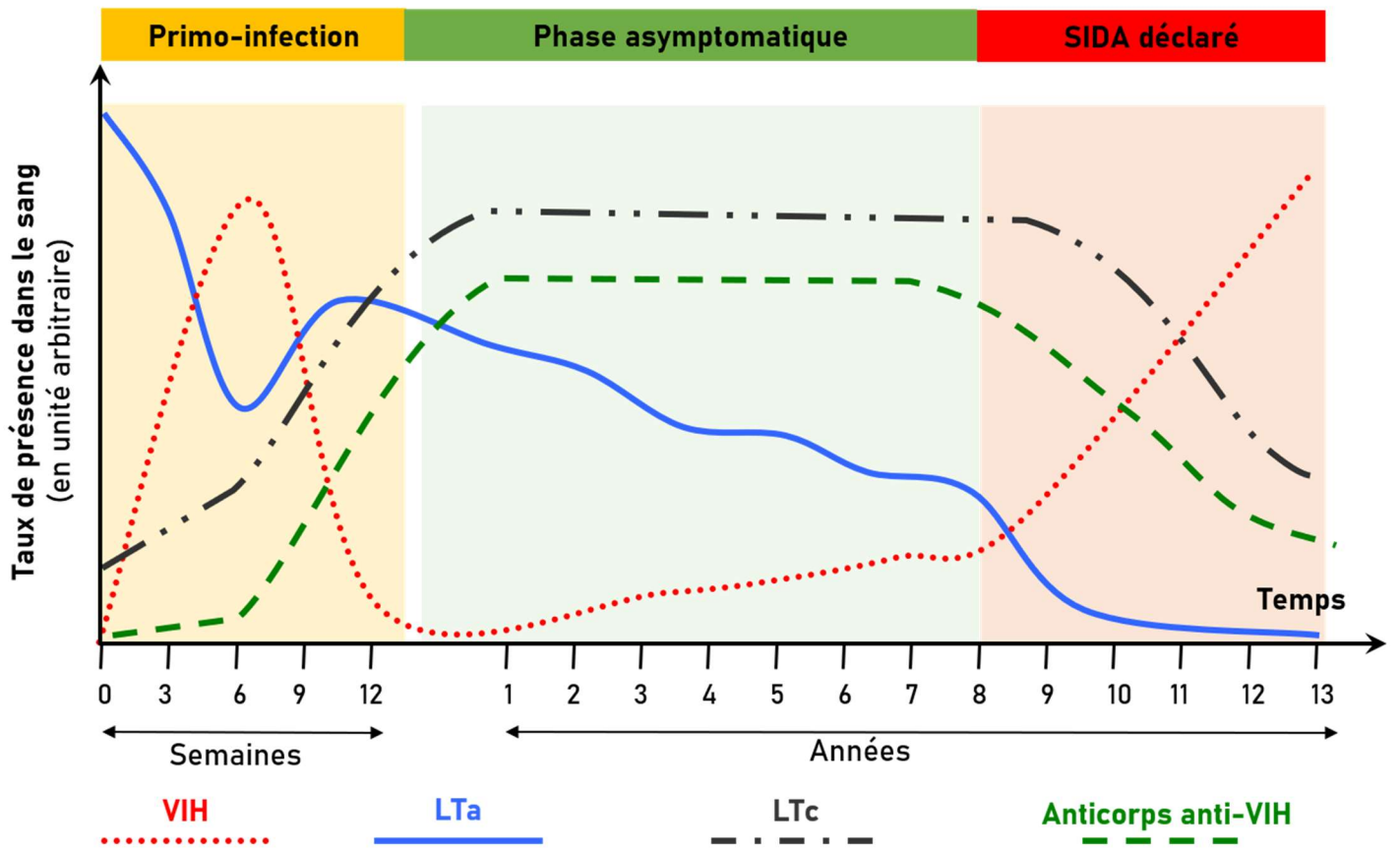
Document 1 - Bourgeonnement de particules virales à la surface de lymphocytes T auxiliaires infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le VIH est transmis par voie sanguine, par des rapports sexuels non protégés et d'une mère infectée à son enfant lors de l'accouchement ou de l'allaitement. Il infecte essentiellement les lymphocytes T CD4 (à l'origine des lymphocytes T auxiliaires), dans une proportion ne dépassant pas 1%. La multiplication du virus dans les lymphocytes T CD4 peut aboutir à la mort de ces derniers. Parmi les lymphocytes survivants, certains propagent le virus : de nouvelles particules virales issues de la multiplication du virus sont émises par bourgeonnement.



Document 2 - Évolution de quelques paramètres au cours du temps après infection par le VIH.

En l'absence de traitement pour le freiner, une infection au VIH se déroule en 3 temps :

- **Durant la phase de primo-infection**, le patient présente les symptômes d'une grippe légère avec fièvre qui peuvent apparaître 6 semaines après la contamination. La réponse immunitaire est forte, et il en résulte l'apparition d'anticorps sanguins spécifiques du VIH, qui marquent l'état de **séropositivité** pour le VIH du patient.
- **Durant la phase asymptomatique**, la personne infectée se porte généralement bien et peut ne pas s'apercevoir de sa contamination (peu de signes évocateurs). Cependant, le VIH continue à se multiplier activement dans les organes lymphoïdes.
- **Durant la phase du SIDA déclaré**, le système immunitaire et, au-delà, l'ensemble de l'organisme semblent être parvenus à un état d'épuisement. Le développement de maladies opportunistes (parasites, cancers, ...) ainsi que l'amaigrissement extrême résultant des désordres métaboliques conduisent au décès du malade. Il semble ainsi que le SIDA résulte d'une addition de facteurs internes propices à la prolifération d'agents infectieux et à la fonte de la masse musculaire.



7) Mode de coopération entre les lymphocytes T auxiliaires et les autres lymphocytes

Consigne : A partir d'une exploitation rigoureuse des documents, expliquer comment les lymphocytes T auxiliaires (LTa) permettent de coordonner les autres cellules de l'immunité adaptative.

Document 1 - L'expérience de Claman (1966).

Des souris sont réparties en 5 lots.

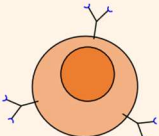
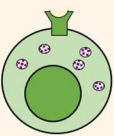
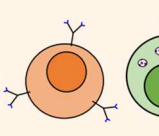
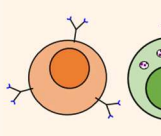





- Les souris des lots 1 à 4 subissent une **ablation du thymus suivie d'une irradiation** qui détruit toutes les cellules du système immunitaire, mais pas les souris du lot 5.

- Les souris des lots 1 à 4 reçoivent ensuite une **injection de cellules immunitaires** (lymphocytes B et/ou lymphocytes T auxiliaires), mais les souris du lot 5.

- Les souris des lots 1, 2, 3 et 5 reçoivent enfin une **injection de globules rouges de mouton (GRM)** qui jouent le rôle d'antigène dans l'expérience. Les souris du lot 4 ne reçoivent pas de GRM.

Une semaine plus tard, on mélange une goutte de sérum de souris (fraction liquide du sang, débarrassée des cellules) de chaque lot avec des GRM. On teste la présence d'une **agglutination**, due à la formation de **complexes immuns**.

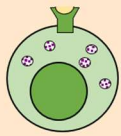
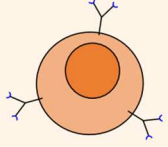
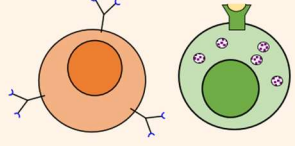
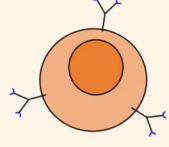
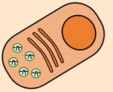
Rappels sur la réponse adaptative à médiation humorale : Les **complexes immuns** résultent de la fixation entre les anticorps et les antigènes dont ils sont spécifiques. Les **anticorps** sont des protéines produites et libérées par les plasmocytes. Les **plasmocytes** sont issus de la différenciation des **lymphocytes B**.

	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4	Lot 5
Ablation du thymus puis irradiation	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Cellules immunitaires injectées	 Lymphocytes B	 Lymphocytes T auxiliaires	 Lymphocytes B + Lymphocytes T auxiliaires	 Lymphocytes B + Lymphocytes T auxiliaires	-
Injection de GRM (antigènes)	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Agglutination après mélange d'une goutte de sérum et de GRM	 Non	 Non	 Oui	 Non	 Oui

Document 2 - L'expérience de Marbrook (1967).

Des **lymphocytes B** et des **lymphocytes T auxiliaires** sont prélevés chez des souris et mis en présence d'un antigène. Ils sont ensuite placés dans le dispositif de Marbrook, selon différentes conditions expérimentales. Ce dispositif contient deux compartiments séparés par une **membrane perméable aux molécules, mais ne laissant pas passer les cellules**.

Après plusieurs jours, on mesure les quantités de plasmocytes apparus par différenciation des lymphocytes B. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Expérience 1	Expérience 2	Expérience 3
Nature des cellules introduites dans le compartiment supérieur	Aucune	Aucune	 Lymphocytes T auxiliaires
Nature des cellules introduites dans le compartiment inférieur	 Lymphocytes B	 Lymphocytes B + Lymphocytes T auxiliaires	 Lymphocytes B
Nombre de plasmocytes apparus (en millions) 	72	920	1011

Bilan - Mise en place et mode d'action des lymphocytes T auxiliaires (à lire)

Les lymphocytes T auxiliaires proviennent de la sélection, de la prolifération et de la différenciation de LT CD4. Les lymphocytes T CD4 naïfs sont produits dans la moelle osseuse, mais subissent leur **maturation dans le thymus**, d'où leur nom. Les lymphocytes T matures migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques.

1) Sélection clonale : Elle est déclenchée par la **reconnaissance d'un antigène associé à un CMH porté par des cellules présentatrices de l'antigène** de l'immunité innée (comme les cellules dendritiques) par le récepteur T spécifique porté par un LT naïf. Le lymphocyte T CD4 activé s'auto-stimule par des molécules d'**interleukines 2**.

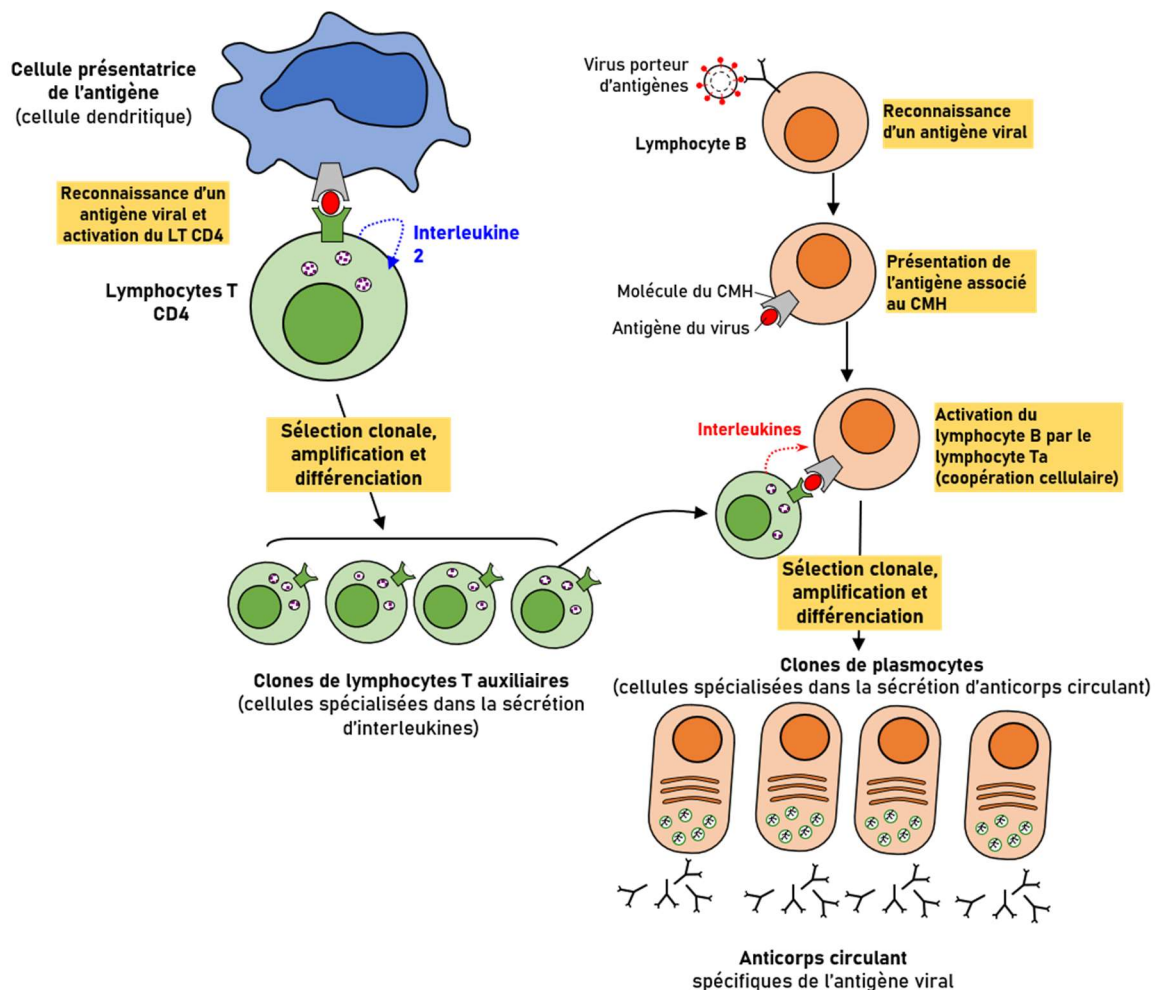
2) Amplification (ou prolifération) clonale : Les lymphocytes T CD4 sélectionnés prolifèrent par **mitoses successives**. Un seul LT sélectionné est à l'origine de multiples **clones** possédant des caractéristiques identiques.

3) Différenciation clonale : Les **lymphocytes T CD4 naïfs** se différencient en **lymphocytes T auxiliaires (LTa)**, responsables de la sécrétion d'interleukines indispensable à la sélection, l'amplification et la différenciation clonale des autres lymphocytes.

Par exemple, l'activation d'un lymphocyte nécessite certes la reconnaissance d'un antigène viral, mais aussi la réception des interleukines libérée par un lymphocyte T auxiliaire.

Ainsi, dans un devoir, s'il faut expliquer les mécanismes conduisant à la sécrétion d'anticorps ou à la production de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques d'un antigène donné, il ne faut pas oublier de parler de la mise en place de lymphocytes T auxiliaires indispensables à l'activation des lymphocytes B ou TC.

Schéma-bilan expliquant la mise en place d'une réponse adaptative à médiation humorale



Bilan de la semaine 1

Bravo, tu es parvenu à la fin de l'activité de la semaine 1 en SVT !

Pour finir :

Pour accéder au bilan de cours, ouvrir ou recopier cet URL dans un nouvel onglet : https://gaia-svt.weebly.com/uploads/4/4/7/0/44709627/th3a2-2_bilan.pdf

- Télécharger et lire le bilan de cours.
- Regarder la vidéo bilan : <https://www.youtube.com/watch?v=TVoqiqwtbsA>
- Recopier le schéma-bilan présent dans le livre p. 301.
- Corriger tes réponses avec la page qui suit.

Pour s'entraîner : Un sujet type I (Liban, 2018).

Pour accéder au sujet guidé et corrigé, ouvrir ou recopier cet URL dans un nouvel onglet : <https://www.education-et-numerique.fr/0.3/activity/embed.html?id=5b12a1083361eb2ebe6eab33>